

Hémoglobinopathies : un avantage contre le paludisme mais au risque de maladies sévères

Pablo Bartolucci

Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, maladies génétiques du globule rouge, médecine interne, CHU Henri-Mondor, université Paris-Est-Créteil, 94010 Créteil, France.

pablobartolucci@hmn.aphp.fr

L'histoire des êtres vivants est intimement liée à des modifications génétiques survenant au gré du hasard. Événements rares, imprévisibles et spontanés, les mutations se produisent sous l'effet d'un certain nombre d'agents mutagènes de nature physique ou chimique. Leur persistance dans le patrimoine génétique collectif est cependant liée à un avantage adaptatif à l'origine de la diversité génétique.

Homo sapiens, comme tout être vivant, fait partie d'un écosystème. Dans son environnement, il s'est adapté au fil du temps en maintenant dans son héritage génétique des mutations qui lui conféraient une protection face aux agents extérieurs hostiles. Parmi les partenaires de notre écosystème, certains, par leur fréquence et leur virulence, ont exercé une pression particulière. Le paludisme est la maladie vectorielle la plus meurtrière dans le monde. Sa répartition actuelle s'étend à la majorité des zones tropicales et à une grande partie des zones subtropicales. On estime que 1 million de personnes environ meurent chaque année et que 243 millions de personnes sont infectées (*World Malaria Report 2008*), habitant dans 85 % des cas en Afrique et dans 10 % dans le Sud-Est asiatique. Ce n'est qu'avec l'assèchement des marais et le drainage des zones humides durant le XIX^e siècle et au début du XX^e siècle que son éradication a été possible en Europe.

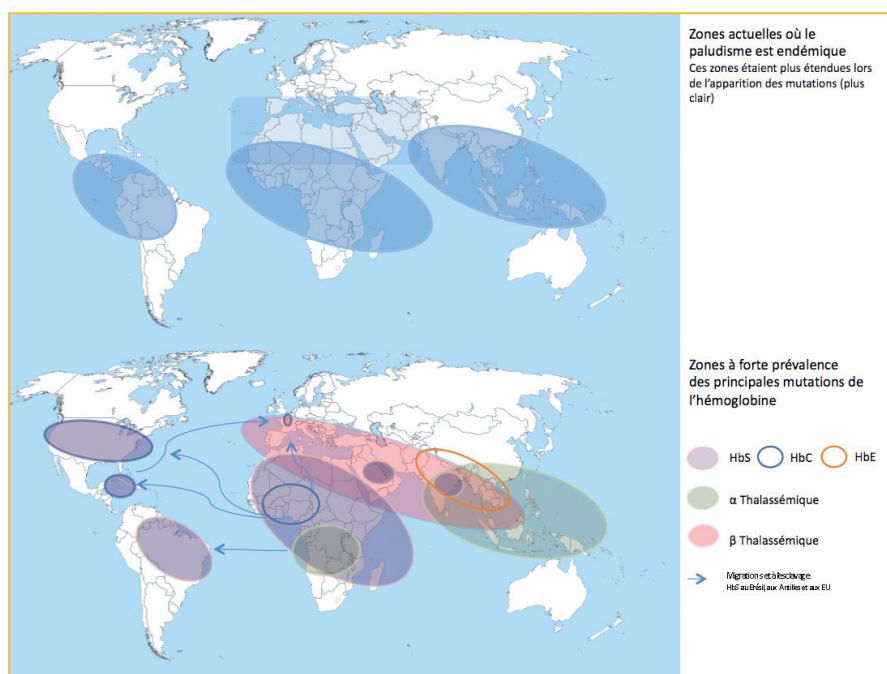


FIGURE 1 Zones endémiques du paludisme et zones à haute prévalence des hémoglobinopathies.

Le protozoaire responsable du paludisme infecte le globule rouge. C'est sur cette cellule que les mutations génétiques permettant une protection relative ont surtout porté. Ainsi, dans la lutte naturelle contre *Plasmodium vivax* en Afrique, le processus de sélection a fait disparaître du patrimoine génétique la cible érythrocytaire principale du parasite, la glycoprotéine membranaire DARC (*Duffy Antigen/Receptor for*

Chemokines), porteuse des antigènes du groupe sanguin Duffy (Fy), qui reste exprimée au niveau des tissus. Cela explique la fréquence importante des individus Fy(-) dans la population africaine.

Un autre protozoaire responsable du paludisme, *Plasmodium falciparum*, bien que de longévité plus courte (de 2 mois à 1 an contre 3 ou 4 ans pour *Plasmodium vivax*) est bien plus

pathogène. Il est responsable de la très grande majorité des décès liés au paludisme. C'est dans sa lutte pour la survie face à *Plasmodium falciparum* qu'*Homo sapiens* a conservé un grand nombre de mutations, principalement sur les gènes des chaînes α et β de l'hémoglobine. Parmi elles, la mutation unique d'un nucléotide (Glu→Val) sur le 6^e codon du gène de la β -globine, appelée mutation β^S , a donné l'hémoglobine S, qui a la propriété de polymériser dans sa forme désoxygénée (T). L'apparition puis la sélection de cette mutation se sont faites en différents points du globe, coïncidant avec les zones endémiques du parasite. Parmi les différents haplotypes S connus, définis par le polymorphisme des régions microsatellites associées, cinq seraient survenus de façon indépendante : en Afrique de l'Ouest sur la côte atlantique (haplotype Sénégal), en Afrique de l'Ouest dans le golfe du Bénin (haplotype Bénin), au Cameroun (haplotype Cameroun), en Afrique équatoriale (haplotype Bantou), et en Inde ou dans la péninsule arabique (haplotype arabo-indien). Ces événements se seraient produits il y a environ 70 000 à 150 000 ans, soit il y a 3 000 à 6 000 générations.^{1,2}

J. B. S. Haldane fut probablement le premier à avoir fait le lien entre le paludisme et la drépanocytose en 1949 dans sa théorie du polymorphisme équilibré ou *malaria hypothesis*, en comprenant la superposition des cartes de fréquence de la drépanocytose et du paludisme (v. figure).³

Cependant, ce n'est qu'en 2002 que la preuve épidémiologique de cette protection contre *Plasmodium falciparum* a été faite. Dans une étude prospective de cohorte, portant sur 1 022 enfants kényans suivis de la naissance à l'âge de 5 ans, une équipe a ainsi montré que la mortalité des enfants hétérozygotes AS (porteurs sains) liée au paludisme était statistiquement inférieure à celle des enfants AA.⁴ Plus récemment, une étude rétrospective dans ce même pays a montré que la prévalence ainsi que le taux de parasitémie à *Plasmodium falciparum* étaient inférieurs chez les enfants drépanocytaires.⁵

D'un point de vue biologique, l'effet protecteur de la mutation β^S n'est que partiellement compris. Différents mécanismes ont été découverts tels que la diminution de la croissance et de l'invasion du parasite, l'augmentation de la phagocytose et de l'épuration par la rate des hématies contenant de l'hémoglobine S, la diminution de formation des rosettes, l'amélioration de la réponse immune et plus récemment la diminution de l'adhérence des globules rouges infectés à la paroi des vaisseaux par la protéine membranaire parasitaire PfEMP1. De façon intéressante, ces résultats avaient été initialement mis en évidence sur des globules rouges de personnes ayant une autre mutation ponctuelle du gène de la β -globine apparue en Afrique de l'Ouest : la mutation β^C , donnant l'hémoglobine C qui, en association à la mutation S, donne également un phénotype drépanocytaire.

Cette hypothèse de polymorphisme équilibré est évoquée pour d'autres mutations ponctuelles comme la mutation E en Asie, ou les mutations réduisant la production des chaînes de globine comme c'est le cas des β -thalassémies sur le pourtour méditerranéen (d'où son origine étymologique venant de *thalassa*), ou des α -thalassémies par mutations de la chaîne α de la globine en Afrique, en Asie ou en Océanie (jusqu'à 90 % de prévalence dans certaines régions). Dans le cas des thalassémies, les mécanismes de protection vis-à-vis du paludisme ont été bien moins explorés. De façon assez récente, une modélisation mathématique a permis de montrer que des enfants homozygotes pour une α -thalassémie avaient un certain degré de protection vis-à-vis du paludisme du fait d'une relative polyglobulie et d'une concentration plus basse en hémoglobine dans les globules rouges.

Cette protection est telle qu'elle s'avère parfois supérieure à celle des thérapies préventives intermittentes où la protection est de 87 % à 69 % chez l'enfant tandis que les taux de protection des hétérozygotes AS sont de 91 % (intervalle de confiance à 95 % : 88-94).⁶ •

P. Bartolucci déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Kurnit DM. Evolution of sickle variant gene. Lancet 1979;1:104.
2. Solomon E, Bodmer WF. Evolution of sickle variant gene. Lancet 1979;1:923.
3. Haldane JBS. The rate of mutation of human genes. ProcVIIIth Intern Congress on Genet and Bred 1949;Suppl. 35:267-73.
4. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. Lancet 2002;359:1311-2.
5. Komba AN, Makani J, Sadarangani M, et al. Malaria as a cause of morbidity and mortality in children with homozygous sickle cell disease on the coast of Kenya. Clin Infect Dis 2009;49:216-22.
6. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:457-68.